

Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста

Г.Х.Викулов[✉]

НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций;
ФГУ НИИ вирусологии им. Д.И.Ивановского Минздрава России. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 16;
ФГБУ ФНИЦ эпидемиологии и микробиологии им. акад. Н.Ф.Гамалеи Минздрава России. 123098, Россия, Москва, ул. Гамалеи, д. 18

В статье обсуждается проблема респираторных инфекций. Даны описание важнейших аспектов и характеристики вирусных и бактериальных респираторных инфекций, ключевые данные по группам и факторам риска, резистентности микрофлоры к антибиотикам, иммунологическим аспектам и преимуществам применения амоксициллина-клавуланата.

Ключевые слова: ОРВИ, респираторные инфекции, вирусно-бактериальные ассоциации, вирусные инфекции и иммунитет, терапия антибиотиками и вирусные инфекции.

[✉]gchvstar@gmail.com

Для цитирования: Викулов Г.Х. Вирусные, бактериальные респираторные инфекции, иммунитет и антибиотикотерапия: что общего? Взгляд и рекомендации клинического иммунолога и инфекциониста. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 35–41.

Viral, bacterial respiratory infections, immunity and antibiotic therapy – what is common? View and recommendation of clinical immunologist and infectologist

G.Kh.Vikulov[✉]

Scientific Information Center for Prevention and Treatment of Viral Infections;
D.I.Ivanovskii Research Institute of Virology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 16;
N.F.Gamaleya Federal Research Centre for Epidemiology and Microbiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123098, Russian Federation, Moscow, ul. Gamalei, d. 18

The paper reviews the current status of the problem of respiratory infections. It considers the main aspects and characteristics of viral and bacterial respiratory infections. Key data on their groups and risk factors, antibiotic microflora resistance, immunological aspects, benefits of amoxicillin-clavulanate are given in detail.

Key words: ARVIs, respiratory infections, viral and bacterial associations, viral infections and immunity, antibiotics, antibiotic therapy and viral infections.

[✉]gchvstar@gmail.com

For citation: Vikulov G.Kh. Viral, bacterial respiratory infections, immunity and antibiotic therapy – what is common? View and recommendation of clinical immunologist and infectologist. Consilium Medicum. 2015; 17 (11): 35–41.

Респираторные инфекции (острые респираторные заболевания – ОРЗ и острые респираторно-вирусные инфекции – ОРВИ) в структуре всех инфекционных болезней человека занимают 80–97% и до 70% всех патологий. Кроме того, данная группа распространенных заболеваний является причиной 20–30% всех обращений за медицинской помощью и большинства назначений антибактериальных препаратов среди врачей всех специальностей.

Структура респираторных инфекций (представлена в табл. 1) полиморфна и за последние 35 лет существенно дополнилась новыми патогенами. Это более 250 возбудителей вирусной, бактериальной, грибковой, протозойной и смешанной этиологии. Частота микстинфекций составляет от 20 до 80%.

Частое обращение по поводу респираторных инфекций и хронических инфекционно-воспалительных процессов к врачу общей практики и терапевту не имеет четких возрастных границ, что же касается детского контингента пациентов – в практике педиатра, оториноларинголога и пульмонолога, то здесь преимущественно возрастной диапазон пациентов от 6 мес до 5 лет, где особо стоит выделить часто болеющих детей (ЧБД), которые концентрируются в данном возрастном периоде.

Что такое ЧБД? ЧБД – группа часто болеющих контингентов пациентов с частыми рецидивами инфекционно-воспалительных процессов на фоне повторяющихся респираторных инфекций. Среди населения Российской Федерации ежегодно официально регистрируется 27–41 млн случаев проявлений острых респираторных инфекций и гриппа, среди которых ~3/4 приходится на детский контингент.

Среди всего детского населения РФ 20–80% составляют ЧБД, для которых характерны более высокий, чем у сверст-

ников, уровень заболеваемости ОРЗ (от 4 до 15 эпизодов в год), а также смешанный характер инфекций. Такие пациенты имеют более высокие риски осложнений и более длительные сроки лечения.

Практически здоровые люди без признаков иммунной дисфункции, включая детей, могут 1–3 раза в год переносить простудные ОРЗ, если они не сопровождаются затяжным течением, развитием осложнений и заканчиваются выздоровлением.

У большинства ЧБД преобладают ОРЗ (46%), и на их фоне развиваются хронические заболевания, преимущественно вирусно-бактериальной этиологии – бронхиты (38,3%) и ЛОР-патология (44,8%) [2]. Важны точная дифференциальная диагностика и исключение иммунодефицитного состояния у категории часто болеющих пациентов, особенно при наличии осложнений и тяжелых повторяющихся инфекций за короткий период времени.

С чем связаны развитие осложнений, тяжесть течения и высокий уровень респираторных инфекций в детской популяции? У детей раннего возраста отмечается довольно низкий уровень образования интерферонов, которые являются основными участниками врожденного противовирусного иммунитета и играют связующую роль между врожденным и адаптивным иммунным ответом. На фоне этого фагоцитоз (нейтрализация опасного патогена) у ребенка первых лет жизни носит незавершенный характер, что способствует развитию недостаточности приобретенного иммунитета, и это особенно важно в отношении развития вирусных инфекций и бактериальных осложнений.

Кроме этого, наши естественные локальные барьеры, препятствующие входу в организм патогенов, – кожа и слизистые оболочки – у ребенка более рыхлые и тонкие,

Таблица 1. Структура респираторных инфекций человека [1]

Группа возбудителей	Патогены
«Типичные» респираторные и новые вирусы (~50–90%)	Грипп А, В (более 15 серотипов), парагрипп (5 серотипов), аденовирусы (более 90 серотипов), риносинцитиальный вирус (2 серовара), риновирусы (113 серотипов), коронавирусы (3 серотипа), энтеровирусы (111 серотипов), метапневмовирусы (2 серотипа), бокавирусы (2 серотипа), реовирусы (3 серотипа)
Патогенная бактериальная флора (~20–40%)	Пневмококки, гемофильная палочка, моракселлы, золотистый стафилококк с измененными свойствами, кишечная палочка с гемолитическими свойствами, клебсиеллы, синегнойная палочка, менингококки, β-гемолитический стрептококк
Условно-патогенная бактериальная флора (~10–20%)	Стафилококки, стрептококки, энтерококки и др.
Герпес-вирусы (~5–20%)	Герпес-вирусы человека 1 и 2-го типа, вирус ветряной оспы и герпеса зостер, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, герпес-вирус 6-го типа
Атипичные внутриклеточные возбудители (~5–10%)	Хламидии, микоплазмы, пневмоцисты, легионеллы, атипичные микобактерии
Простейшие и грибы (<5%)	Пневмоцисты, кандиды, аспергиллы

Таблица 2. Ранние и отсроченные осложнения респираторных инфекций

Непосредственные осложнения	Отсроченные последствия
Острый средний отит	Обострение хронических заболеваний
Риносинусит (30–98% – вирусной природы, у 0,5–2% взрослых и 5–10% детей – бактериальной природы)	Хронические заболевания ВДП и НДП*, другие очаги хронических инфекций
Пневмония	Латентные инфекции и синдром хронической усталости
Мастоидит	Формирование иммунной дисфункции
Бронхиальная астма	Аутоиммунные и аллергические осложнения
ХОБЛ	Онкопроцессы
Ангина (обострение хронического тонзиллита)	Сердечно-сосудистые катастрофы
Суперинфекция	Селекция резистентных штаммов, дисбиозы

*Заболевания ВДП: ринит, назофарингит, фарингит, тонзиллит, эпиглоттит, синусит; заболевания НДП: ларингит, трахеит, бронхит, бронхиолит, пневмония.

что снижает их защитные свойства и облегчат адгезию и проникновение возбудителей. Сочетание незавершенности фагоцитоза и влияние этого уже на процесс развития приобретенного иммунитета в совокупности с особенностями слизистых оболочек – главный фактор и почва для частых респираторных инфекций и проявлений активности патогенов.

К чему приводит повышенная чувствительность организма к респираторным инфекциям?

В итоге частые ОРЗ приводят к повышению чувствительности организма к внешним триггерам и развитию хронической патологии (бронхиальной астмы, аденоидитов, тонзиллитов, синуситов, обструктивных бронхитов, рецидивирующего синдрома крупа, хронической обструктивной болезни легких – ХОБЛ), которые, в свою очередь, способствуют формированию функциональных нарушений со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной системы (табл. 2) [3, 4], а также снижению качества здоровой жизни.

Чего ждать от гуморального иммунитета ребенка?

Ключевыми составляющими приобретенного гуморального иммунитета являются иммуноглобулины (Ig) G и A. IgG – биологически активный Ig, который продуцируется плазмочитами, происходящими из В-лимфоцитов, он очень важен для нейтрализации бактерий и некоторых вирусов, их токсинов, а также для защиты от патогенной микрофлоры и сохранения равновесия с условно-патогенными бактериями. До 6–9 мес жизни иммунная система ребенка использует полученные от матери IgG, тогда как собственные начинают производиться на достаточном уровне к 6–8 годам.

IgA – биологически активный Ig, который вырабатывается также плазмочитами и существует в сывороточной и секреторной формах, осуществляет местную защиту слизистых оболочек. У новорожденных и детей раннего воз-

раста его физиологический уровень низкий, а «взрослый» уровень продукции появляется лишь к 10–12 годам.

К чему приводит долгое формирование приобретенного иммунитета? Приобретенный иммунитет имеет определенные возрастные ограничения для своего формирования, что, конечно, обуславливает более высокую восприимчивость (повышение чувствительности организма) ребенка к повторяющимся респираторным инфекциям и особенностям их течения.

Что общего у различных респираторных возбудителей и на что следует обратить внимание?

Выделенных возбудителей объединяют легкость передачи, способность к изменчивости и истощению иммунитета. Главный удар всех возбудителей приходится на лимфоузловое кольцо Пирогова–Вальдейера, которое, по последним данным, занимает одну из центральных ролей в развитии противоинфекционного иммунного ответа.

С момента рождения у ребенка лимфоузловое кольцо играет огромную роль и выполняет защитную функцию от респираторных вирусов, бактерий, грибов. При отставании в развитии у детей с медленным стартом иммунной системы отмечаются недостаточность иммунитета слизистых оболочек и более частые эпизоды респираторных инфекций.

Что происходит с иммунной системой после атаки вирусной инфекции?

Ранний возраст отличается своеобразием функции иммунной системы. В этом возрасте происходит переориентация иммунного ответа на инфекционные агенты с превалирования Th2-клеточного ответа, свойственного новорожденным и детям первых месяцев жизни, на Th1-клеточный ответ, свойственный взрослым [5]. У детей с рецидивирующими и хроническими заболеваниями имеет ме-

сто дисфункция микробиоциноза и местного иммунитета слизистой оболочки рото- и носоглотки. К особенностям иммунной системы ЧБД следует отнести нарушение процессов интерферонообразования, снижение уровня секреторного IgA, лизоцима, снижение В-клеточного и Т-клеточного иммунитета [6].

Фактором, усугубляющим депрессию фагоцитарной активности нейтрофилов, мононуклеарных фагоцитов, Т-клеточного звена иммунитета, показателей интерфероногенеза, является персистенция герпес-вирусов человека у ЧБД, что ассоциировано с ранними бактериальными осложнениями при ОРВИ.

На любом этапе инфекционного процесса при гриппе и других ОРВИ может присоединиться бактериальная инфекция, что существенно ухудшает состояние пациента и прогноз заболевания. На фоне иммунной дисфункции и снижения антибактериальной резистентности организма до 20–30% ОРВИ осложняются синуситом, отитом, пневмонией или обострением хронических заболеваний легких, сердечно-сосудистой системы и почек.

Как мы это наблюдаем в клинической практике?

После репродукции вирусов развивается инфекционно-воспалительная реакция, которую мы регистрируем во время нашей клинической практики в виде появления симптомов: общей слабости, потливости и повышения температуры.

У пациентов с нарушениями иммунной системы, которых мы рассмотрели ранее, обычно на 2–3-и сутки, а в ряде случаев – уже с 1-х суток (особенно это касается часто болеющих контингентов) начинает проявляться и действовать условно-патогенная бактериальная микрофлора (рис. 1), и еще хуже, если это патогенная бактериальная микрофлора. Впоследствии именно эти разновидности микрофлоры лежат в этиологической основе развития острых бронхитов и ЛОР-патологий, которые мы с вами видим в клинической практике.

Что такое условно-патогенная бактериальная микрофлора и в чем ее отличие от патогенной бактериальной микрофлоры?

Организм человека в норме содержит сотни видов микроорганизмов. Среди них доминируют бактерии. Вирусы и простейшие представлены значительно меньшим количеством видов. На 1 клетку организма человека приходится приблизительно 10 микроорганизмов [7].

Верхние дыхательные пути (ВДП), включая носовую полость, носоглотку и гортань, содержат смешанный микробный пейзаж. С током воздуха в ВДП попадают пылевые частицы, нагруженные микроорганизмами. С каждым вдохом поглощается от 1500 до 14 000 и более микробных клеток. Большая их часть оседает в носо- и ротоглотке.

У новорожденных ВДП колонизируются в течение 2–3 сут. Гемофильные бактерии и моракселлы последовательно колонизируют полость носа и околоносовые пазухи. К 2 годам жизни у 44% детей имеет место полная колонизация гемофильными бактериями (*Haemophilus influenzae*), при этом каждый штамм присутствует 1–7 мес. Колонизация полости носа и околоносовых пазух пневмококками начинается сразу после рождения, при этом каждый штамм сохраняется 1–24 мес. *Streptococcus pneumoniae* выделяют из дыхательных путей 20–40% здоровых детей и 10–20% здоровых взрослых. *Moraxella catarrhalis* определяется у 72–78% здоровых детей и 1–5% здоровых взрослых, при этом *H. influenzae*, *S. pneumoniae* – главная причина бронхитов, пневмонии и обострений ХОБЛ [9–11]. Общий уровень носительства формируется к 16–18-летнему возрасту, оставаясь в дальнейшем без существенных изменений.

Нормальная микрофлора слизистой ВДП, в частности глотки, в основном представлена двумя родами – *Streptococcus* и *Neisseria*, которые высеваются у 90% обследованных.

Рис. 1. Временная «карта» развития вирусно-бактериальных осложнений с последующими условиями хронизации инфекционно-воспалительных процессов.



NB! По статистике только на 2–3-и сутки или позднее пациент с ОРЗ попадает к врачу, и особо важно, что к этому времени иммунная система, как правило, уже интенсивно борется с вирусами, тогда как роль бактериальных инфекций остается без внимания.

Бактерии родов *Staphylococcus*, *Haemophilus* и *Corinebacterium* образуют добавочную группу микрофлоры слизистой глотки, частота высеваемости которой ниже, чем у основных представителей, и составляет у 46–26% здоровых людей 1,4 Ig КОЕ/мл при средних значениях 1,6–1,8 Ig КОЕ/мл.

Таким образом, к условно-патогенной и патогенной микрофлоре ВДП относятся [8, 10]:

- в полости носа: *Diphtheroids*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* (у 20–80% населения), *S. pneumoniae* (5–15% населения), *H. influenzae* (5–10% населения), *Neisseria species* (0–15% населения), *Neisseria meningitidis* (0–4% населения), *Streptococci*;
- в носоглотке: *Streptococci* (группы viridans), *Nonhemolytic streptococci*, *Neisseria species* (90–100% населения), *Staphylococci* (немногие), *H. influenzae* (40–80% населения), *S. pneumoniae* (20–40% населения), *Betahemolytic streptococci* (5–15% населения), *N. meningitidis* (5–20% населения), *Haemophilus parainfluenzae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus species*, *Paracolonis*, *Diphtheroids*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Bacteroides*.

Дыхательные пазухи и нижние дыхательные пути – НДП (трахея, бронхи, легкие) у здоровых обычно стерильны, что зависит от эффективной работы мукоцилиарного аппарата. Любые микроорганизмы, попадающие у здорового человека в НДП, удаляются также посредством кашля и чиханья, глотания и пр.

Какие факторы приводят к хронизации инфекционно-воспалительных процессов?

Трансформация условно-патогенной флоры дыхательных путей в патогенную с последующим развитием болезни зависит:

- от степени нарушений в иммунной системе больного;
- наличия пускового неблагоприятного фактора, повреждающего местные механизмы защиты легких (респираторная инфекция, профессиональный контакт с вредными веществами, курение, антибиотикотерапия и пр.);
- наличия предшествующей легочной патологии (хронические неспецифические заболевания легких, туберкулез, саркоидоз, муковисцидоз, диссеминации и пр.);
- массивности поступления микроорганизма в дыхательную систему;
- частоты поступления микроорганизма в дыхательную систему;
- развития резистентности микрофлоры.

Факторы риска резистентности микрофлоры:

- Антимикробная терапия за последние 90 дней.
- Госпитализация более 5 дней.
- Нозокомиальные штаммы.
- Проживание в доме престарелых, нахождение в отделении реанимации.
- Иммунокомпрометация (первичные, вторичные и транзиторные иммунодефициты).

- Уход за раневой поверхностью, трофическими язвами.
- Диализ.
- Нерациональная антибактериальная терапия (АБТ).

В результате патогенное действие условно-патогенной флоры обусловлено предшествующим воздействием респираторно-вирусной инфекции и способствует поддержанию, а также углублению, в большинстве случаев, текущей иммунной недостаточности с формированием устойчивой иммунной дисфункции и повторяющимися вирусно-бактериальными инфекциями.

Что важно учитывать практикующему врачу в таких ситуациях?

При развитии респираторного заболевания любой инфекционной природы врачу следует ответить на ряд вопросов:

- Нужен ли антибиотик?
- Какой антибиотик следует использовать, каковы пути его введения в организм?
- Какова продолжительность курса терапии и каковы критерии излеченности?
- Какие принципы рациональной терапии антимикробными препаратами?

До 70% всех бактериальных осложнений вызваны такими возбудителями, как пневмококк, гемофильная палочка и моракселла [4, 12, 13].

Какие преимущества амоксициллина, защищенного клавулановой кислотой, нам известны и когда его назначать?

Назначение амоксициллина с клавулановой кислотой рекомендуется у пациентов с респираторной патологией при наличии следующих критериев: гипертермия более 3 дней, болевой синдром при развитии отита, подозрение на пневмонию или ее наличие (формирование), выявление β-гемолитического стрептококка, наличие гнойной мокроты или сукровичного отделяемого из носовых ходов с симптомами интоксикации, наличие лабораторных признаков бактериальной инфекции: лейкоцитоз более 15 тыс./мкл, нейтрофилез более 10 тыс./мкл, С-реактивный белок более 30 мг/л, прокальцитонин более 2 нг/мл.

При этом назначение именно амоксициллина с клавулановой кислотой обусловлено следующими факторами:

- Самый широкий спектр действия среди пенициллинов, макролидов и цефалоспоринов [14].
- «Золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций [15].
- Разрешен для новорожденных пациентов и детей любого возраста.
- Безошибочное дозирование и удобство за счет различных форм, в том числе уникальной дозировочной пилетки.
- Используется для периоперационной антибиотикопрофилактики [16].
- Характеризуется значительно большей биодоступностью по сравнению с ампициллином [17].

Рис. 2. Частота резистентности к Амоксиклаву наиболее распространенных респираторных бактериальных возбудителей.

По результатам проведенного в России в 2006–2009 гг. масштабного мультицентрового исследования (ПеГАС-III) умеренная резистентность к амоксициллину была выявлена только у 0,4% штаммов *S. pneumoniae*

Устойчивость *H. influenzae*:
Россия – не более 3–5%
Европа – 7,6–12,1%
Канада – 18,6%
США – 26,0%

Высокий потенциал в терапии внебольничных инфекций, особенно внебольничных пневмоний, синуситов, ХОБЛ, бронхиальной астмы (преобладают *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*)

- Более широкий спектр активности, редкая резистентность, обеспечивает более высокие концентрации в организме и уменьшение воздействия на кишечную микрофлору [18].

В последнее время активно изучается связь между применением антимикробных препаратов и их влиянием на иммунную систему. Помимо уже широко описанных механизмов влияния макролидов на иммунную систему, в настоящее время особый интерес привлекает связь амоксициллина-клавулановой кислоты и иммунной системы [19–22]:

- Именно сочетанная формула амоксициллина-клавуланата снижает устойчивость микроорганизмов к воздействию бактерицидных факторов сыворотки крови, полиморфно-ядерных лейкоцитов и макрофагов.
- Препарат имеет способность ограничивать распространение бактерий в организме.
- Способствует восстановлению нарушенной фагоцитарной активности (повышает активность нейтрофилов и макрофагов).
- Выраженный синергизм с факторами гуморального иммунитета (антителами) – однонаправленное усиление эффективности собственных антител, за счет улучшения адгезии бактериальной инфекции.
- Помогает сохранить иммунологический резерв при рациональном применении (меньше затрачивается клеточных и гуморальных резервов иммунной системы).

Один из важных вопросов касается изменения состава микрофлоры и влияния на естественную микрофлору антибактериальных препаратов. Показано, что ингибиторозащищенные аминопенициллины оказывают влияние на микробиоценоз кишечника, подавляя рост таких представителей эндогенной микрофлоры, как *Bifidobacterium* spp., *Lactobacillus* spp., *Clostridium* spp., *Bacteroides* spp. При этом на фоне подавления нормальной микрофлоры возможно усиление роста некоторых энтеробактерий, псевдомонад, *Candida albicans* и иногда токсигенных штаммов *Clostridium difficile*, вызывающих антибиотикоассоциированную диарею и псевдомембранозный колит. В большинстве слу-

Рис. 3. Рекомендации национальных и зарубежных профессиональных ассоциаций по назначению Амоксиклава [34–42].

Американское торакальное общество
Американское общество по инфекционным болезням
Центр по контролю заболеваний США
Канадское торакальное общество
Канадское общество по инфекционным заболеваниям
Британское торакальное общество
Европейское респираторное общество
Японское респираторное общество
Российское респираторное общество

Ранняя нозокомиальная пневмония

В сочетании с макролидами рекомендован при тяжелых формах внебольничной пневмонии

При лечении лиц старше 60 лет и с сопутствующими заболеваниями (ХОБЛ, сахарный диабет, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, цирроз печени, алкоголизм, наркомания, дистрофия)

чаев изменения кишечной микрофлоры носят транзитный характер и восстанавливаются без дополнительных воздействий [23, 24].

В отношении резистентности к Амоксиклаву проведены исследования как в России, так и в других странах (рис. 2) [25–30].

Амоксилав® обладает 100% эффективностью [31–33] против наиболее распространенных возбудителей инфекций дыхательных путей и ЛОР-органов [4, 12], что обеспечивает лучшую эффективность и благодаря чему мы получаем больше уверенности в результате лечения, а пациент – максимально эффективное лечение.

На основании профессиональных рекомендаций (рис. 3), а также с учетом опыта применения показаниями для назначения Амоксиклава являются инфекции, вызванные чувствительными штаммами микроорганизмов:

- верхних отделов дыхательных путей и ЛОР-органов (в том числе острый и хронический синусит, острый и хронический средний отит, заглоточный абсцесс, тонзиллит, фарингит);
- нижних отделов дыхательных путей (в том числе острый бронхит с бактериальной суперинфекцией, хронический бронхит, пневмония);
- мочевыводящих путей (например, цистит, уретрит, пиелонефрит);
- гинекологические;
- кожи и мягких тканей, включая укусы человека и животных;
- костной и соединительной ткани;
- желчных путей (холецистит, холангит);
- одонтогенные.

Какой качественный препарат амоксициллина с клавулановой кислотой выбрать?

В первую очередь необходимо ориентироваться на мировых производителей. Но при этом не все известные в России зарубежные бренды есть в списке генерических препаратов, эквивалентных оригинальным препаратам, – так называемой «Оранжевой книге», созданной FDA (Food and Drug Administration, Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США). Препараты, находящиеся в данном списке, имеют как биоэквивалентность, так и терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату.

Кроме того, для пациентов разных возрастных групп следует учитывать особенности и удобство разных форм выпуска. Это важно для поддержания более высокого уровня комплаенса и большей эффективности лечения в итоге.

В качестве примера хочется рассмотреть положительные стороны применения детской суспензии с различным соотношением амоксициллина и клавулановой кислоты (4:1 и 7:1), которая дозируется с помощью мерного колпачка с ошибкой дозы до 25%. Это означает больший риск развития побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта.

Именно поэтому, выбирая хорошего производителя амоксициллина и клавулановой кислоты, например компанию «Сандоз», производящую Амоксилав® в форме суспензии, вы можете использовать уникальную только для этого бренда дозировочную пипетку (точность до 1%), что крайне важно для получения оптимального соотношения амоксициллина и клавулановой кислоты, как в случаях первичной терапии пациентов, так и при повторной терапии рецидивирующих респираторных инфекций, в том числе у ЧБД.

Литература/References

1. Викулов Г.Х. ОРВИ, грипп и герпес: что общего и в чем разница при диагностике и терапии. Взгляд клинического иммунолога и инфекциониста. РМЖ. 2015. / Vikulov G.Kh. ORVI, gripp i herpes: chto obshchego i v chem raznitsa pri diagnostike i terapii. Vzgljad klinicheskogo immunologa i infektzionista. RMZh. 2015. [in Russian]

2. Савенкова М.С. Многоликая острая респираторная инфекция: от основных возбудителей к выбору препаратов. Лечащий врач. 2011; 3: 58–64. / Savenkova M.S. Mnogolikaia ostraya respiratornaia infektsiia: ot osnovnykh vzbuditelei k vyboru preparatov. Lechashchii vrach. 2011; 3: 58–64. [in Russian]
3. Самсыгина Г.А., Коваль Г.С. Часто болеющие дети. Проблемы диагностики, патогенеза и терапии. Детский врач. 2008; 6: 5–10. / Samsygina G.A., Koval' G.S. Chasto boleiuschie deti. Problemy diagnostiki, patogenez i terapii. Detskii vrach. 2008; 6: 5–10. [in Russian]
4. Зайцев А.А., Синопальников А.И. Рациональная фармакотерапия острых респираторных вирусных инфекций. Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 80–6. / Zaitsev A.A., Sinopal'nikov A.I. Ratsional'naia farmakoterapiia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii. Consilium Medicum. 2010; 12 (10): 80–6. [in Russian]
5. Майкл Гриппи. Патифизиология легких. Изд. 2-е. М.: Бином, 2005; с. 303. / Maikl Grippi. Patofiziologiya legkikh. Izd. 2-e. M.: Binom, 2005; s. 303. [in Russian]
6. Вавилова В.П., Перевощикова Н.К. Образовательная программа для педиатров и врачей общей практики «реабилитация часто болеющих детей». М.: Международный фонд охраны здоровья матери и ребенка, 2004; с. 24. / Vavilova V.P., Perevoshchikova N.K. Obrazovatel'naia programma dlia pediatrov i vrachei obshchei praktiki «reabilitatsiia chasto boleushchikh detei». M.: Mezhdunarodnyi fond okhrany zdorov'ia materi i rebenka, 2004; s. 24. [in Russian]
7. Baron EJ (ed.). Medical Microbiology: Fourth Edition, 1994. URL <http://gsbs.utmb.edu/microbook/toc.htm>
8. Медицинская микробиология. Учебник для вузов. Под ред. О.К.Поздеева, В.И.Покровского. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. / Meditsinskaia mikrobiologiya. Uchebnik dlia vuzov. Pod red. O.K.Pozdeeva, V.I.Pokrovskogo. M.: GEOTAR-MED, 2001. [in Russian]
9. Рязанцев С.В., Хмельницкая Н.М., Тырнова Е.В. Роль слизистой оболочки в защите ЛОР-органов от потенциально патогенных для организма антигенных факторов. Вестн. отоларингологии. 2001; 6: 7–15. / Ryzantsev S.V., Khmel'nit'skaia N.M., Tyrnova E.V. Rol' slizistoi obolochki v zashchite LOR-organov ot potentsial'no patogennykh dlia organizma antigennykh faktorov. Vestn. otolaringologii. 2001; 6: 7–15. [in Russian]
10. Byrd RC (ed.). The Human "Microbial World". 2001. URL <http://www.wvu.edu/som/microguide.htm>
11. Sethi S, Murphy TF. Bacterial Infection in Chronic Obstructive Pulmonary Disease in 2000: a State of the Art Review. Clin Microbiol Rev 2001; 14 (2): 336–63.
12. Яковлев С.В. Внебольничные инфекции нижних дыхательных путей: выбор оптимального антибактериального препарата. Рус. мед. журн. 2003; 11 (18): 12–4. / Yakovlev S.V. Vnebol'nichnye infektsii nizhnikh dykhatel'nykh putei: vybor optimal'nogo antibakterial'nogo preparata. Rus. med. zhurn. 2003; 11 (18): 12–4. [in Russian]
13. Kurai D. Frontiers Microbiol 2013; 10: 2–12.
14. Карпова Е.П., Вагина Е.Е. Комплексный подход в лечении инфекций в детской оториноларингологии. Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2012; 1. / Karpova E.P., Vagina E.E. Kompleksnyi podkhod v lechenii infektsii v detskoj otorinolaringologii. [in Russian]
15. Яковлев С.В. Амоксициллин/клавуланат – «золотой стандарт» лечения внебольничных респираторных инфекций. Справ. поликли. врача. 2006; 4 (10): 47–50. / Yakovlev S.V. Amoksisitsillin/klavulanat – «zolotoi standart» lecheniia vnebol'nichnykh respiratornykh infektsii. Sprav. poliklin. vracha. 2006; 4 (10): 47–50. [in Russian]
16. Сычев И.Н., Кетова Г.Г. Клинико-экономический анализ антибактериальных препаратов, применяемых в хирургической практике. Мед. наука и образование Урала. 2007; 8 (6): 115–8. / Sychev I.N., Ketova G.G. Kliniko-ekonomicheskii analiz antibakterial'nykh preparatov, primeniemykh v khirurgicheskoi praktike. Med. nauka i obrazovanie Urala. 2007; 8 (6): 115–8. [in Russian]
17. Лучев И.А., Мелехина Е.В. Ингибиторозащитные аминопенициллины. Фармакологические особенности и роль при внебольничных инфекциях. Антибиотики и химиотерапия. 2009; 54 (7–8): 56–65. [in Russian]
18. Cuffini AM, Tullio V, Ianni Palarchio A et al. Enhanced effects of amoxicillin/clavulanic acid compared with amoxicillin and clavulanic acid alone on the susceptibility to immunodefenses of a penicillin-resistant strain of *Streptococcus pneumoniae*. Drug Exp Clin Res 1998; 24: 4: 173–84.
19. Cuffini AM, Tullio V, Allocco A. The antibacterial activity of amoxicillin/clavulanic acid against *Staphylococcus aureus* ingested by human granulocytes. Microbios 1996; 87: 350: 31–8.
20. Cuffini AM, De Renzi G, Tullio V et al. Potentiation of human polymorphonuclear leukocyte phagocytosis and intracellular bactericidal activity by amoxycillin/clavulanic acid. Drug Exp Clin Res 1996; 22 (1): 9–15.
21. Reato G, Cuffini AM, Tullio V et al. Immunomodulating effect of antimicrobial agents on cytokine production by human polymorphonuclear neutrophils. Intern J Antimicrob Agents 2004; 23 (2): 150–4.
22. Tarrago D, Aguilar L, Gimenez MJ et al. Effects of amoxicillin subinhibitory concentrations on the cross-protection developed by pneumococcal antibodies in mouse sepsis caused by an amoxicillin-resistant serotype 6B *Streptococcus pneumoniae* strain. Antimicrob Agents Chemother 2004; 48 (11): 4144–7.
23. Lode H, Von der Hoh N, Ziege S. Ecological effects of linezolid versus amoxicillin/clavulanic acid on the normal intestinal microflora. Scand J Infect Dis 2001; 33 (12): 899–903.
24. Samonis G, Gikas A, Toloudis P et al. Prospective study of the impact of broad-spectrum antibiotics on the yeast flora of the human gut. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1994; 13 (8): 665–7.

25. Дронов И.А. Неотложные вопросы детской пульмонологии. Антибактериальная терапия при острых заболеваниях верхних дыхательных путей у детей. 2012. / Dronov I.A. Neotlozhnye voprosy detskoj pul'monologii. Antibakterial'naja terapija pri ostrykh zabolevaniakh verkhnikh dykhatel'nykh putej u detej. 2012. [in Russian]
26. Sener B, Tunçkanat F, Ulusoy S et al. A survey of antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* in Turkey, 2004–2005. J Antimicrob Chemother 2007; 60 (3): 587–93.
27. Farrell DJ, Couturier C. European survey of antibacterial activity against *H. influenzae* from 2006–2007: focus on fluoroquinolones [P2067]. Clin Microbiol Infect 2008; 14 (Suppl. 7).
28. Heilmann KP, Rice CL, Miller AL et al. Decreasing prevalence of beta-lactamase production among respiratory tract isolates of *Haemophilus influenzae* in the United States. Antimicrob Agents Chemother 2005; 49 (6): 2561–4.
29. Zhanel GG, Palatnick L, Nichol KA et al. Antimicrobial resistance in *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis* respiratory tract isolates: results of the Canadian respiratory organism susceptibility study, 1997 to 2002. Ibid 2003; 47 (6): 1875–81.
30. Филимонова О.Ю., Грудникова С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве в 2002–2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (12): 14–20. / Филимонова О.Ю., Грудникова С.А., Сидоренко С.В. и др. Антибиотикорезистентность штаммов *Haemophilus influenzae*, выделенных в Москве в 2002–2004 гг. Антибиотики и химиотерапия. 2004; 49 (12): 14–20. [in Russian]
31. Козлов Р.С. и др. Динамика резистентности *Streptococcus pneumoniae* к антибиотикам в России за период 1999–2009 гг. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2010; 12 (4): 329–41. / Kozlov R.S. i dr. Dinamika rezistentnosti *Streptococcus pneumoniae* k antibiotikam v Rossii za period 1999–2009 gg. Klin. mikrobiologija i antimikrob. khimioterapija. 2010; 12 (4): 329–41. [in Russian]
32. Сивая О.В. и соавт. Антибиотикорезистентность *Haemophilus influenzae* в России: результаты многоцентрового проспективного исследования PeGAS. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2014; 16 (1): 57–69. / Sivaia O.V. i soavt. Antibiotikorezistentnost' *Haemophilus influenzae* v Rossii: rezul'taty mnogotsentrovogo prospektivnogo issledovaniia PeGAS. Klin. mikrobiologija i antimikrob. khimioterapija. 2014; 16 (1): 57–69. [in Russian]
33. Jacobs MR, Felmingham D, Appelbaum PC et al. The Alexander Project 1998–2000: susceptibility of pathogens isolated from community-acquired respiratory tract infection to commonly used antimicrobial agents. J Antimicrob Chemother 2003; 52 (2): 229–46.
34. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A et al. Infectious diseases society of america/american thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis 2007; 44 (Suppl. 2): S27–72.
35. Heffelfinger JD, Dowell SF, Jorgensen JH et al. Management of community-acquired pneumonia in the era of pneumococcal resistance: a report from the drug-resistant *Streptococcus pneumoniae* Therapeutic Working Group. Arch Intern Med 2000; 160 (10): 1399–408.
36. Mandell LA, Marrie TJ, Grossman RF et al. Canadian guidelines for the initial management of community-acquired pneumonia: an evidence-based update by the Canadian Infectious Diseases Society and the Canadian Thoracic Society. Canadian Community-Acquired Pneumonia Working Group. Clin Infect Dis 2000; 31 (2): 383–421.
37. Macfarlane J, Boswell TC, Douglas G et al. BTS Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – 2004 update. Available at: <http://www.britthoracic.org.uk/guidelines>. 2004.
38. ERS Task Force Report. Guidelines for management of adult community-acquired lower respiratory tract infections. European Respiratory Society. Eur Respir J 1998; 11 (4): 986–91.
39. Oosterheert JJ, Bonten MJ, Schneider MM, Hoepelman IM. Community acquired pneumonia: no reason to revise current Dutch antibiotic guidelines. Nederlands tijdschrift voor geneeskunde 2003; 147 (9): 381–6.
40. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. Клин. микробиология и антимикроб. химиотерапия. 2006; 8 (1): 54–86. / Chuchalin A.G., Sinopal'nikov A.I., Strachunskii L.S. i dr. Vnebol'nichnaja pnevmoniia u vzroslykh: prakticheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike. Klin. mikrobiologija i antimikrob. khimioterapija. 2006; 8 (1): 54–86. [in Russian]
41. Matsushima T. [The Japanese Respiratory Society Guidelines for the management of community-acquired pneumonia in adults – its spreading and results]. Nippon Rinsho 2007; 65 (Suppl. 2, Pt. 1): 279–83.
42. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2005; 171 (4): 388–416.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Викюлов Георгий Христович – канд. мед. наук, дир. НИЦ по профилактике и лечению вирусных инфекций; ведущий врач иммунолог-аллерголог, инфекционист. E-mail: gchvstar@gmail.com